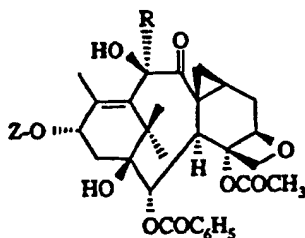


PCT

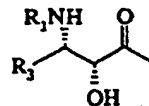
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 305/14, A61K 31/335</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/33737 (43) Date de publication internationale: 14 décembre 1995 (14.12.95)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00736 (22) Date de dépôt international: 7 juin 1995 (07.06.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/07050 9 juin 1994 (09.06.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). (74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG). Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>
<p>(54) Title: TAXOIDS, PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM</p>		
<p>(54) Titre: TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>New taxoids having general formula (I), (II), preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them. In the general formula (I), R is alkyl radical (1-6 carbon atoms), alkenyl (2-6 carbon atoms), alkynyl (2-6 carbon atoms), cycloalkyl (3-6 carbon atoms), cycloalkenyl (4-6 carbon atoms), phenyl, unsaturated heterocyclyl containing from 5 to 6 links, Z is a hydrogen atom or a radical having general formula (II) wherein R₁ is an optionally substituted benzoyl, thenoyl or furoyl radical or a radical R₂-O-CO- wherein R₂ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl, R₃ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or aromatic heterocyclic radical. The new products of general formula (I) wherein Z is a radical having general formula (II) have remarkable antitumoral and antileukaemic properties.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>Nouveaux taxoïdes de formules générales (I) et (II), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I): R représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone), alcényle (2 à 6 atomes de carbone), alcynyle (2 à 6 atomes de carbone), cycloalcoyle (3 à 6 atomes de carbone), cycloalcényle (4 à 6 atomes de carbone), phényle, hétérocyclyle insaturé contenant 5 à 6 chaînons, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle, R₃ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle, naphyle ou hétérocyclique aromatique. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.</p>		



(I)



(II)

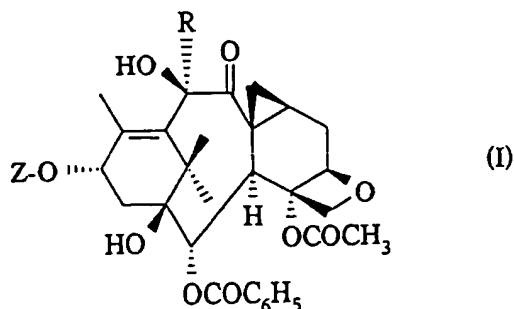
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



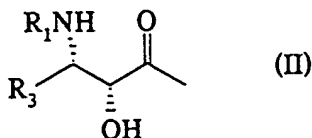
5

dans laquelle :

- R représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, aryle, hétérocyclyle aromatique contenant 5 à 6 chaînons

10

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

15

R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényle ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :

20

- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino,

25

- pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,
- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par R et R₃ sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, 5 alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles 10 contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R et R₃ sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène 15 ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, 20 dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, 25 dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) 30 dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes 35 d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy),

dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5.

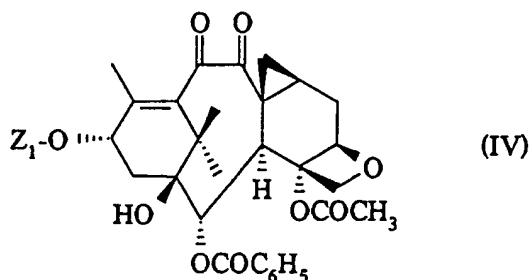
Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical méthyle, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

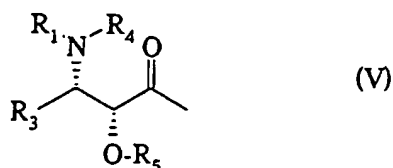
Selon la présente invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle R et Z sont définis comme précédemment peuvent être obtenus par action d'un dérivé organométallique de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment et X représente un atome de métal tel qu'un atome de lithium ou un reste d'organo-magnésien (Mg-Y dans lequel Y représente un atome d'halogène) sur un produit de formule générale :

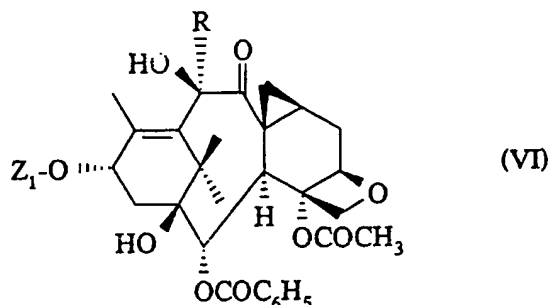


dans laquelle Z₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme précédemment, ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène et R₅ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

et ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle, pour obtenir un produit de formule générale :



suivi éventuellement du remplacement des groupements protecteurs représentés par R_5 et/ou R_4 et R_5 et portés par Z_1 par des atomes d'hydrogène.

Généralement, le procédé est mis en oeuvre dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne) à une température comprise entre -78 et 30°C .

De préférence, R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

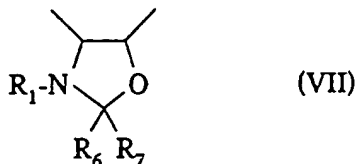
Lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène, R_5 représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β -triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyl ou tétrahydropyrannyle.

Lorsque R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs R_5 et/ou R_4 et R_5 par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

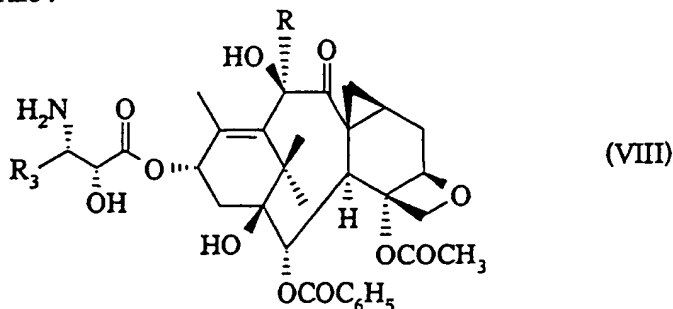
1) lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C ,

2) lorsque R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :

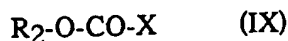


dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₆ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R₇ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R₁, R₆ et R₇, de la manière suivante :

a) lorsque R_1 représente un radical tert-butoxycarbonyl, R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R_6 représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R_7 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (VI) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle R et R₃ sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



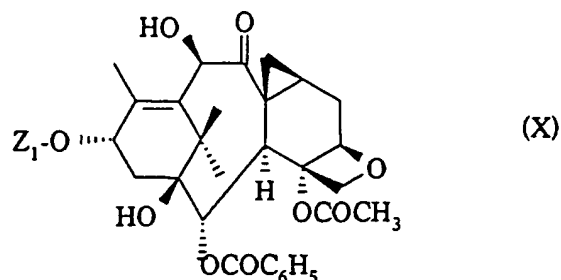
- 5 dans laquelle R₂ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R₂ ou -O-CO-O-R₂, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

De préférence, le produit de formule générale (VI) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C.

- 10 De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VIII) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale (IX) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures
15 aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

- b) lorsque R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué,
20 thényle ou furoyle ou un radical R₂O-CO- dans lequel R₂ est défini comme précédemment, R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R₇ représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes
25 d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures
30 aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

Le produit de formule générale (IV) peut être obtenu par oxydation d'un produit de formule générale :



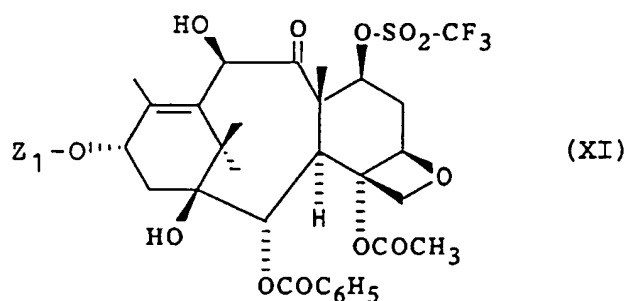
dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment.

Généralement l'oxydation est réalisée au moyen d'un oxydant choisi, de préférence, parmi le chlorochromate de pyridinium, le dichromate de pyridinium, le bichromate de potassium, le bichromate d'ammonium, le bichromate de pyridinium, ou l'oxyde de manganèse dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule.

Selon la nature de l'oxydant utilisé, l'oxydation est mise en oeuvre en milieu organique anhydre ou en milieu hydro-organique.

Généralement, l'oxydation est réalisée à une température comprise entre 0 et 50°C.

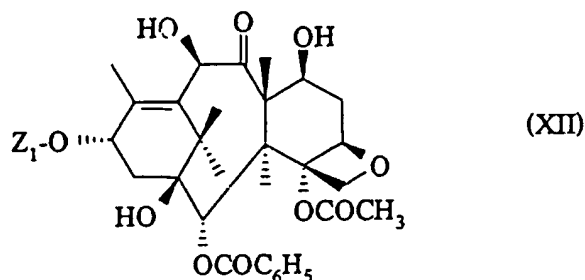
Les produits de formule générale (X) peuvent être obtenus par action d'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium, iodure de sodium, fluorure de potassium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou d'un sel d'ammonium quaternaire ou d'un phosphate de métal alcalin sur un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment.

Généralement la réaction est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofurane, diisopropyléther, méthyl t.butyléther) et les nitriles (acétonitrile) seul ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Le produit de formule générale (XI) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhanesulfonimide sur un produit de formule générale :



5 dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment.

Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et $+20^\circ\text{C}$.

10 Les produits de formule générale (XII) peuvent être préparés dans les conditions décrites dans les brevets européens EP 0 253 738 ou EP 0 336 841 ou dans la demande internationale PCT WO 92/09589.

15 Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

20 In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

25 In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène *mdr 1* (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) qui exprime *mdr 1*.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

A une solution de 260 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7,8 β dioxo-9,10 nor-19 taxène-11 yle-13 α dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de -78°C, on ajoute goutte à goutte 0,116cm³ d'une solution d'iodure de méthylmagnésium 3M dans l'éther éthylique. Après 75 minutes à -78°C, on ajoute goutte à goutte 0,116cm³ supplémentaire d'une solution d'iodure de méthylmagnésium 3M dans l'éther éthylique. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à -78°C, puis pendant 18 heures à une température voisine de 0°C. Après refroidissement à une température voisine de -78°C, on ajoute goutte à goutte 0,116 cm³ d'une solution d'iodure de méthylmagnésium 3M dans l'éther éthylique, puis laisse réagir pendant 20 minutes à -78°C, pendant 30 minutes à 0°C, puis pendant 30 minutes à 20°C. Le mélange réactionnel est traité par 1 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 1,5 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 240 mg d'une meringue orangée que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 10 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1,6 cm de diamètre (éluant : méthanol-dichlorométhane : 3-97 en volumes) en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant

2 heures. On obtient ainsi 0,15 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β méthyl-10 α méthylène-7,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue jaune vif.

5 Une solution de 75 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β méthyl-10 α méthylène-7,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α dans 1,5 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'éthanol est agitée, à une température voisine de 20°C, pendant 5 heures. On ajoute 0,5 cm³ supplémentaire d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'éthanol. Après 16 heures à une température voisine de 5°C, on ajoute 0,5 cm³ supplémentaire d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'éthanol et la solution est agitée pendant encore 3 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est dilué par 2,5 cm³ de dichlorométhane, 2,5 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 2 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 5 cm³ de dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 124 mg d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince

20 [5 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, éluant : mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes)]. Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 37 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β méthyl-10 α méthylène-7,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,21 (s, 3H : CH₃) ; 1,22 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,28 (s, 3H : CH₃) ; 1,38 (mt, 1H : H en 7) ; 1,68 et 2,31 (2 mt, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 1,70 (s, 3H : CH₃ en 10) ; 1,85 (s, 1H : OH en 1) ; 1,87 (s, 3H : CH₃) ; 2,17 et 2,33 (2 mt, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,17 et 2,43 (respectivement d et dt, J = 16 et J = 16 et 4,5 Hz, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,41 (s, 3H : COCH₃) ; 3,25 (mt, 1H : OH en 2') ; 4,05 et 4,35 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,30

35 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,42 (s, 1H : OH en 10) ; 4,60 (mt, 1H : H en 2') ; 4,75

(d, J = 4 Hz, 1H : H en 5) ; 5,30 (mt, 1H : H en 3') ; 5,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,67 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,33 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H : aromatique en 3' H en para) ; 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 2H : aromatique en 3' H en ortho) ; 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 2H : aromatique en 3' H en méta) ; 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7,8 β dioxo-9,10 nor-19 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 900 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β méthylène-7,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α dans 9 cm³ de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,5 g de tamis moléculaire 4Å, puis par portions 0,43 g de chlorochromate de pyridinium. Le mélange réactionnel est agité 90 minutes à une température voisine de 20°C, puis filtré sur verre fritté garni de Clarcel. Après rinçage du résidu solide par du dichlorométhane, les filtrats sont concentrés sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,13 g d'une laque brune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 40 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,2 cm de diamètre (éluant : méthanol-dichlorométhane 2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 0,63 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7,8 β dioxo-9,10 nor-19 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue jaune-vert.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β méthylène-7,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,8 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 20 cm³ d'acétonitrile et 3 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 1,5 g de

chlorure de sodium et 0,5 g de tamis moléculaire 4Å. Le mélange réactionnel est porté au reflux, sous atmosphère inerte d'argon, pendant 1 heure, ramené à une température voisine de 20°C, et filtré sur verre fritté. Le résidu solide est rincé par 10 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont rassemblés, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés sur verre fritté et concentrés sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,6 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane : 20-80 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 0,91 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthylène-7,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7β taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,9 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1β,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 20 cm³ de dichlorométhane anhydre et 0,68 cm³ de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de -35°C, on ajoute goutte à goutte 0,54 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Le mélange réactionnel est agité 10 minutes à -35°C, 90 minutes à une température voisine de -5°C, puis additionné à une température voisine de -15°C de 5 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite par 2 cm³ de dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,4 g d'une huile jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3,2 cm de diamètre (éluant : méthanol-dichlorométhane : 2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 1,23 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3

carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue jaune pâle.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3
5 carboxylate-5-(2R,4S,5R)) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 3,95 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 β ,10 β
10 taxène-11 yle-13 α dans un mélange de 20 cm³ de méthanol et de 7 cm³ d'acide acétique est chauffée sous agitation, sous atmosphère d'argon, jusqu'à une température voisine de 60°C, puis additionnée de 2 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 15 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est
15 lavé par 2 fois 15 cm³ de méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est additionné de 100 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par 10 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, puis
20 concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,57 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 300 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 6 cm de diamètre (gradient d'élution : méthanol-dichlorométhane : de 0-100 à 2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et
25 concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 2,52 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(2R,4S,5R)) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3
30 carboxylate-5-(2R,4S,5R)) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 94/07878.

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente
35 un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de

la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers
5 tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers
10 de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont
15 particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon
20 différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceu-
25 tiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers
30 solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les
35 bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la

- mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procabazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les
- 5 hormones et les antagonistes comme les adrénocorticostéroïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.
- 10 Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des
- 15 désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si
- 20 nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.
- 25 Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus
- 30 spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

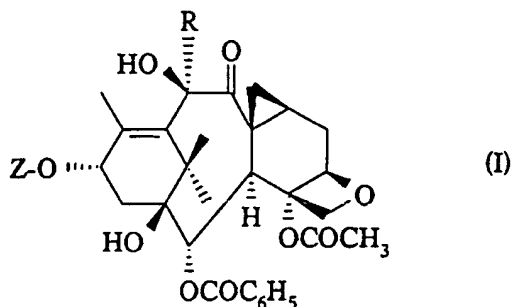
EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de sérum physiologique.

- 5 La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

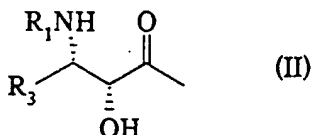
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle :

- 5 - R représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, aryle, hétérocyclyle aromatique contenant 5 à 6 chaînons
- 10 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :
- 15 - un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino,
- 20 pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4

atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocycliques aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles

2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, Z représente un atome d'hydrogène

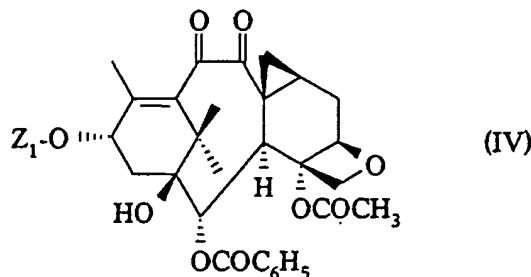
- ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5.

- 3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical méthyle, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5.

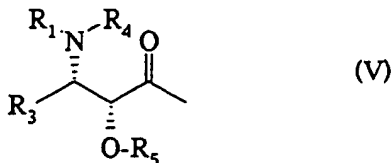
- 4 - Procédé de préparation d'un nouveau taxoïde selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé organométallique de formule générale :



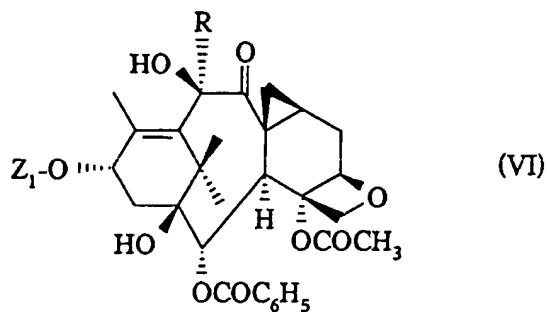
- dans laquelle R est défini comme précédemment et X représente un atome de métal tel qu'un atome de lithium ou un reste d'organo-magnésien sur un produit de formule générale :



dans laquelle Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3, ou bien R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle, pour obtenir un produit de formule générale :



5

puis remplace éventuellement les groupements protecteurs représentés par R_5 et/ou R_4 et R_5 par des atomes d'hydrogène.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on fait réagir le dérivé métallique en opérant dans un solvant organique inerte à une température comprise entre -78 et $+30^\circ\text{C}$.

10

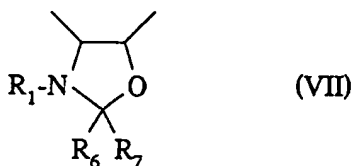
6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs R_5 et/ou R_4 et R_5 est effectué de la manière suivante :

1) lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C ,

15

2) lorsque R_4 et R_5 forment ensemble un cycle oxazolidine de formule générale :

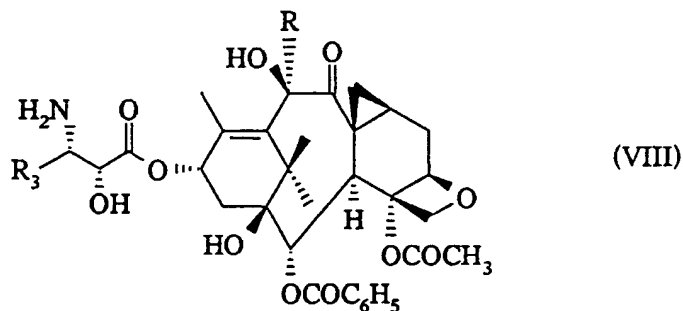
20



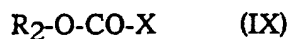
dans laquelle R_1 est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3, R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle

contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₆ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R₇ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R₁, R₆ et R₇, de la manière suivante :

a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyl, R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R₆ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R₇ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₆ et R₇ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (VI) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



20 dans laquelle R et R₃ sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



25 dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II),

b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénioyle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3, R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_7 représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C.

7 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou pharmacologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/00736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 577 083 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 5 January 1994 see the whole document ---	1,7
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 21, 22 November 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 226216n, see abstract & JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol.58, no.17, 1993, EASTON US pages 4520 - 4521 S. H. CHEN ET AL. --- -/--	1,7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 1995

Date of mailing of the international search report

20.10.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/00736

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 17, 25 April 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 218230t, see abstract & TETRAHEDRON LETTERS, vol.35, no.1, 1994, OXFORD GB pages 41 - 44 S. H. CHEN ET AL. ---	1,7
A	EP,A,0 577 082 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 5 January 1994 see abstract ---	1,7
A	EP,A,0 590 267 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 6 April 1994 see abstract ---	1,7
A,P	WO,A,94 13654 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 23 June 1994 see abstract ---	1,7
A	WO,A,93 06093 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 1 April 1993 see abstract -----	1,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0577083	05-01-94	US-A- 5254580	19-10-93
		US-A- 5294637	15-03-94
		AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		CA-A- 2099211	20-07-94
		EP-A- 0577082	05-01-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		JP-A- 6179665	28-06-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		CN-A- 1082541	23-02-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		AU-B- 658318	06-04-95
		AU-B- 4428193	14-04-94
		AU-B- 6014694	19-07-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		CA-A- 2119261	24-06-94
		CN-A- 1094725	09-11-94
		CZ-A- 9401465	14-06-95
		EP-A- 0590267	06-04-94
		EP-A- 0626953	07-12-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		FI-A- 943852	22-08-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		JP-T- 7504444	18-05-95
		NO-A- 932695	05-04-94
		NO-A- 943021	16-08-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299887	18-04-94
		WO-A- 9414787	07-07-94
		AU-B- 660570	29-06-95
		AU-B- 5260993	07-07-94
		CA-A- 2111527	25-06-94
		CN-A- 1085553	20-04-94
		CN-A- 1093369	12-10-94
		CZ-A- 9302855	15-12-94
		EP-A- 0604910	06-07-94
		FI-A- 935821	25-06-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0577083		HU-A- 65547	28-06-94
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		NZ-A- 250550	24-02-95
		PL-A- 301610	27-06-94
<hr/>			
EP-A-0577082	05-01-94	US-A- 5254580	19-10-93
		US-A- 5294637	15-03-94
		AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		CA-A- 2099211	20-07-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		JP-A- 6179665	28-06-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		CN-A- 1082541	23-02-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		AU-B- 658318	06-04-95
		AU-B- 4428193	14-04-94
		AU-B- 6014694	19-07-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		CA-A- 2119261	24-06-94
		CN-A- 1094725	09-11-94
		CZ-A- 9401465	14-06-95
		EP-A- 0590267	06-04-94
		EP-A- 0626953	07-12-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		FI-A- 943852	22-08-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		JP-T- 7504444	18-05-95
		NO-A- 932695	05-04-94
		NO-A- 943021	16-08-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299887	18-04-94
		WO-A- 9414787	07-07-94
		AU-B- 660570	29-06-95
		AU-B- 5260993	07-07-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0577082		CA-A- 2111527	25-06-94
		CN-A- 1085553	20-04-94
		CN-A- 1093369	12-10-94
		CZ-A- 9302855	15-12-94
		EP-A- 0604910	06-07-94
		FI-A- 935821	25-06-94
		HU-A- 65547	28-06-94
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		NZ-A- 250550	24-02-95
	PL-A- 301610	27-06-94	
<hr/>			
EP-A-0590267	06-04-94	US-A- 5272171	21-12-93
		AU-B- 658318	06-04-95
		AU-B- 4428193	14-04-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		CN-A- 1085553	20-04-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		NO-A- 932695	05-04-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299887	18-04-94
		AU-B- 651027	07-07-94
		AU-A- 3215693	19-08-93
		CA-A- 2088931	14-08-93
		EP-A- 0558959	08-09-93
		JP-A- 6001782	11-01-94
		NZ-A- 245819	25-11-94
		AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		AU-B- 6014694	19-07-94
		CA-A- 2119261	24-06-94
		CN-A- 1094725	09-11-94
		CZ-A- 9401465	14-06-95
		EP-A- 0577082	05-01-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		EP-A- 0626953	07-12-94
		FI-A- 943852	22-08-94
		HU-A- 64529	28-01-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 95/00736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0590267		JP-A- 6179666	28-06-94
		JP-T- 7504444	18-05-95
		NO-A- 932371	03-01-94
		NO-A- 943021	16-08-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		WO-A- 9414787	07-07-94
		AU-B- 660570	29-06-95
		AU-B- 5260993	07-07-94
		CA-A- 2111527	25-06-94
		CN-A- 1093369	12-10-94
		CZ-A- 9302855	15-12-94
		EP-A- 0604910	06-07-94
		FI-A- 935821	25-06-94
		HU-A- 65547	28-06-94
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		NZ-A- 250550	24-02-95
		PL-A- 301610	27-06-94

WO-A-9413654	23-06-94	FR-A- 2698871	10-06-94
		AU-B- 5653194	04-07-94
		CA-A- 2150944	23-06-94
		CN-A- 1094720	09-11-94
		EP-A- 0673372	27-09-95
		FI-A- 952825	08-06-95
		NO-A- 952264	08-06-95

WO-A-9306093	01-04-93	AU-B- 649875	02-06-94
		AU-A- 2212292	25-03-93
		AU-B- 653247	22-09-94
		AU-A- 2212392	25-03-93
		AU-B- 655493	22-12-94
		AU-A- 2212492	25-03-93
		AU-B- 643911	25-11-93
		AU-A- 2688892	27-04-93
		AU-B- 647971	31-03-94
		AU-A- 2689092	27-04-93
		AU-A- 2692692	27-04-93
		AU-A- 3983793	19-08-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9306093		AU-A- 3983893	19-08-93
		CA-A- 2077394	24-03-93
		CA-A- 2077598	24-03-93
		CA-A- 2077621	24-03-93
		CA-A- 2119363	01-04-93
		CN-A- 1075315	18-08-93
		CN-A- 1075718	01-09-93
		CZ-A- 9400660	15-12-94
		CZ-A- 9400661	12-07-95
		CZ-A- 9400662	15-12-94
		EP-A- 0534707	31-03-93
		EP-A- 0534708	31-03-93
		EP-A- 0534709	31-03-93
		EP-A- 0642503	15-03-95
		EP-A- 0605637	13-07-94
		EP-A- 0605638	13-07-94
		FI-A- 941323	22-03-94
		FI-A- 941324	22-03-94
		FI-A- 941325	04-05-94
		HU-A- 66398	28-11-94
		HU-A- 68422	26-04-95
		JP-A- 5239044	17-09-93
		JP-A- 5239055	17-09-93
		JP-A- 6199824	19-07-94
		JP-T- 7502981	30-03-95
		JP-T- 7502982	30-03-95
		JP-T- 7502983	30-03-95
		NO-A- 941020	20-05-94
		NO-A- 941021	20-05-94
		NO-A- 941022	20-05-94
		NZ-A- 244455	27-04-95
		NZ-A- 244456	27-04-95
		NZ-A- 244457	28-03-95
		NZ-A- 244458	27-06-94
		NZ-A- 244459	27-01-95
		PT-A- 100883	28-02-94
		PT-A- 100884	30-11-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 95/00736

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 577 083 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 5 Janvier 1994 voir le document en entier ---	1,7
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 21, 22 Novembre 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 226216n, voir abrégé & JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol.58, no.17, 1993, EASTON US pages 4520 - 4521 S. H. CHEN ET AL. --- -/--	1,7

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20.10.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale:
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 95/00736

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 17, 25 Avril 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 218230t, voir abrégé & TETRAHEDRON LETTERS, vol.35, no.1, 1994, OXFORD GB pages 41 - 44 S. H. CHEN ET AL. ---	1,7
A	EP,A,0 577 082 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 5 Janvier 1994 voir abrégé ---	1,7
A	EP,A,0 590 267 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 6 Avril 1994 voir abrégé ---	1,7
A,P	WO,A,94 13654 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 23 Juin 1994 voir abrégé ---	1,7
A	WO,A,93 06093 (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 1 Avril 1993 voir abrégé -----	1,7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00736

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0577083	05-01-94	US-A- 5254580	19-10-93
		US-A- 5294637	15-03-94
		AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		CA-A- 2099211	20-07-94
		EP-A- 0577082	05-01-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		JP-A- 6179665	28-06-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		CN-A- 1082541	23-02-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		AU-B- 658318	06-04-95
		AU-B- 4428193	14-04-94
		AU-B- 6014694	19-07-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		CA-A- 2119261	24-06-94
		CN-A- 1094725	09-11-94
		CZ-A- 9401465	14-06-95
		EP-A- 0590267	06-04-94
		EP-A- 0626953	07-12-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		FI-A- 943852	22-08-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		JP-T- 7504444	18-05-95
		NO-A- 932695	05-04-94
		NO-A- 943021	16-08-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299887	18-04-94
		WO-A- 9414787	07-07-94
		AU-B- 660570	29-06-95
		AU-B- 5260993	07-07-94
		CA-A- 2111527	25-06-94
		CN-A- 1085553	20-04-94
		CN-A- 1093369	12-10-94
		CZ-A- 9302855	15-12-94
		EP-A- 0604910	06-07-94
		FI-A- 935821	25-06-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar. internationale No

PCT/FR 95/00736

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0577083		HU-A- 65547	28-06-94
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		NZ-A- 250550	24-02-95
		PL-A- 301610	27-06-94

EP-A-0577082	05-01-94	US-A- 5254580	19-10-93
		US-A- 5294637	15-03-94
		AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		CA-A- 2099211	20-07-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		JP-A- 6179665	28-06-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		CN-A- 1082541	23-02-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		AU-B- 658318	06-04-95
		AU-B- 4428193	14-04-94
		AU-B- 6014694	19-07-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		CA-A- 2119261	24-06-94
		CN-A- 1094725	09-11-94
		CZ-A- 9401465	14-06-95
		EP-A- 0590267	06-04-94
		EP-A- 0626953	07-12-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		FI-A- 943852	22-08-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		JP-T- 7504444	18-05-95
		NO-A- 932695	05-04-94
		NO-A- 943021	16-08-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299887	18-04-94
		WO-A- 9414787	07-07-94
		AU-B- 660570	29-06-95
		AU-B- 5260993	07-07-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00736

15171R 05/03/95

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0577082		CA-A- 2111527	25-06-94
		CN-A- 1085553	20-04-94
		CN-A- 1093369	12-10-94
		CZ-A- 9302855	15-12-94
		EP-A- 0604910	06-07-94
		FI-A- 935821	25-06-94
		HU-A- 65547	28-06-94
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		NZ-A- 250550	24-02-95
	PL-A- 301610	27-06-94	

EP-A-0590267	06-04-94	US-A- 5272171	21-12-93
		AU-B- 658318	06-04-95
		AU-B- 4428193	14-04-94
		CA-A- 2100808	02-04-94
		CN-A- 1085553	20-04-94
		FI-A- 933399	02-04-94
		HU-A- 65326	02-05-94
		JP-A- 6157489	03-06-94
		NO-A- 932695	05-04-94
		NZ-A- 248295	27-09-94
		PL-A- 299887	18-04-94
		AU-B- 651027	07-07-94
		AU-A- 3215693	19-08-93
		CA-A- 2088931	14-08-93
		EP-A- 0558959	08-09-93
		JP-A- 6001782	11-01-94
		NZ-A- 245819	25-11-94
		AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		AU-B- 6014694	19-07-94
		CA-A- 2119261	24-06-94
		CN-A- 1094725	09-11-94
		CZ-A- 9401465	14-06-95
		EP-A- 0577082	05-01-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		EP-A- 0626953	07-12-94
		FI-A- 943852	22-08-94
		HU-A- 64529	28-01-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00736

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0590267		JP-A- 6179666	28-06-94
		JP-T- 7504444	18-05-95
		NO-A- 932371	03-01-94
		NO-A- 943021	16-08-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		WO-A- 9414787	07-07-94
		AU-B- 660570	29-06-95
		AU-B- 5260993	07-07-94
		CA-A- 2111527	25-06-94
		CN-A- 1093369	12-10-94
		CZ-A- 9302855	15-12-94
		EP-A- 0604910	06-07-94
		FI-A- 935821	25-06-94
		HU-A- 65547	28-06-94
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		NZ-A- 250550	24-02-95
		PL-A- 301610	27-06-94
<hr/>			
WO-A-9413654	23-06-94	FR-A- 2698871	10-06-94
		AU-B- 5653194	04-07-94
		CA-A- 2150944	23-06-94
		CN-A- 1094720	09-11-94
		EP-A- 0673372	27-09-95
		FI-A- 952825	08-06-95
		NO-A- 952264	08-06-95
<hr/>			
WO-A-9306093	01-04-93	AU-B- 649875	02-06-94
		AU-A- 2212292	25-03-93
		AU-B- 653247	22-09-94
		AU-A- 2212392	25-03-93
		AU-B- 655493	22-12-94
		AU-A- 2212492	25-03-93
		AU-B- 643911	25-11-93
		AU-A- 2688892	27-04-93
		AU-B- 647971	31-03-94
		AU-A- 2689092	27-04-93
		AU-A- 2692692	27-04-93
		AU-A- 3983793	19-08-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00736

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9306093		AU-A- 3983893	19-08-93
		CA-A- 2077394	24-03-93
		CA-A- 2077598	24-03-93
		CA-A- 2077621	24-03-93
		CA-A- 2119363	01-04-93
		CN-A- 1075315	18-08-93
		CN-A- 1075718	01-09-93
		CZ-A- 9400660	15-12-94
		CZ-A- 9400661	12-07-95
		CZ-A- 9400662	15-12-94
		EP-A- 0534707	31-03-93
		EP-A- 0534708	31-03-93
		EP-A- 0534709	31-03-93
		EP-A- 0642503	15-03-95
		EP-A- 0605637	13-07-94
		EP-A- 0605638	13-07-94
		FI-A- 941323	22-03-94
		FI-A- 941324	22-03-94
		FI-A- 941325	04-05-94
		HU-A- 66398	28-11-94
		HU-A- 68422	26-04-95
		JP-A- 5239044	17-09-93
		JP-A- 5239055	17-09-93
		JP-A- 6199824	19-07-94
		JP-T- 7502981	30-03-95
		JP-T- 7502982	30-03-95
		JP-T- 7502983	30-03-95
		NO-A- 941020	20-05-94
		NO-A- 941021	20-05-94
		NO-A- 941022	20-05-94
		NZ-A- 244455	27-04-95
		NZ-A- 244456	27-04-95
		NZ-A- 244457	28-03-95
		NZ-A- 244458	27-06-94
		NZ-A- 244459	27-01-95
		PT-A- 100883	28-02-94
		PT-A- 100884	30-11-93

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.